

⑬ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑬ 公開特許公報 (A)

昭59-46244

④ Int. Cl.³
C 07 C 83/10
C 07 D 207/333
207/337
233/64
233/95
277/30
333/24

識別記号

庁内整理番号
7118-4H
7242-4C
7242-4C
7133-4C
7133-4C
7330-4C
8214-4C

⑥ 公開 昭和59年(1984)3月15日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

④ ヒドロキサム酸誘導体およびその製造法

② 発明者 陸門元生

② 特 願 昭57-157049

② 出 願 昭57(1982)9月9日

② 発明者 大村智

東京都世田谷区瀬田5丁目12番
地7

② 出 願 人

船橋市坪井町722番地1 日産化
学工業株式会社中央研究所内
日産化学工業株式会社
東京都千代田区神田錦町3丁目
7番地1

明 細 書

1. 発明の名称

ヒドロキサム酸誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (1)



〔式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは-C₆H₄-、-CH₂-、-O-および-CO-を示し、nは2〜10の整数を示す。〕

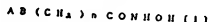
で表されるヒドロキサム酸誘導体。

(2) 一般式 (2)



〔式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、

低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは-C₆H₄-、-CH₂-、-O-および-CO-を示し、nは2〜10の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示す。〕で表されるカルボン酸エステルとヒドロキシアミンとを反応させることを特徴とする一般式 (1)

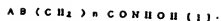


〔式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは-C₆H₄-、-CH₂-、-O-および-CO-を示し、nは2〜10の整数を示す。〕

で表されるヒドロキサム酸誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式 (1)



〔式中、AはR₁X₁を示し(ここでR₁はフェニル基、ピコリル基、ナズニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、X₁はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、nは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは-CHOH-、-CH₂-、-O-および-CO-を示し、nは2~10の整数を示す。〕

で表されるヒドロキチン酸誘導体およびその製造法に関する。

本発明によれば一般式(1)で表されるヒドロキチン酸誘導体は一般式(2)



〔式中、AはR₁X₁を示し(ここでR₁はフェニル基、ピコリル基、ナズニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、X₁はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、nは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは-CH₂-、-CHOH-、-O-および-CO-を示し、nは2~10の整数を示す。〕

HOH-、-CH₂-、-O-および-CO-を示し、nは2~10の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示す。〕で表されるカルボン酸エステルとヒドロキチン酸とを反応させることにより製造することができる。

さらに詳しくは、有機溶媒中でヒドロキチン酸をアルカリで処理したとき、一般式(2)で表されるカルボン酸エステルを加え、加熱下、室温で30分乃至3時間反応させる。ヒドロキチン酸の塩としては、例えば塩酸塩が好ましく、有機溶媒としてはよくに限定されないが低級アルコール、例えばエタノールが好ましく、アルカリとしては金属アルカリ、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメタレートなどがよい。使用するヒドロキチン酸誘導体はカルボン酸エステルに対して1乃至3倍当量、アルカリの量はカルボン酸エステルに対して2乃至6倍当量が好ましい。反応終了後目的物であるヒドロキチン酸誘導体を単離するには、副生した無機物を除去したあと溶液を減圧蒸留し、冷水を加えて製得

しなからる塩酸でpH4~4.5に調整し、目的化合物を酢酸エステル、クロロホルム、塩化メタレンなどの適当な有機溶媒で抽出するか、又は結晶が析出する場合にほうろ煮することによって容易に得ることができる。本発明化合物であるヒドロキチン酸誘導体は強酸性条件下、又は加熱条件下で不安定であるので反応及び後処理操作は、温度は10℃以下で、pHは4以上の条件下で行うことが好ましい。

本発明の一般式(1)で表されるヒドロキチン酸誘導体は医薬品、例えば抗トリコモナス剤として、又、医薬品の中継体として用途がある。本発明に係るヒドロキチン酸誘導体としては表1表に示す化合物が挙げられるが本発明はこれらによって限定されるものではない。

表1

式: $AB(CH_2)_nCONHOH$ において

A	B	n
フェニル	CO	2
"	"	3
"	"	5
"	"	6
4-クロロフェニル	"	4
3-ブロモフェニル	"	6
3-メトキシフェニル	"	4
2-メトキシフェニル	"	5
3-ニトロフェニル	"	7
2, 4-ジクロロフェニル	"	5
2, 4-ジメトキシフェニル	"	5
2-チエニル	"	6
2-(5-クロロチエニル)	"	4

A	B	n
2- (5- 1 1111111)	CO	5
2- (5- 1 1111111)	"	7
2- (5- 1 1111111)	"	5
5- 1 1111111	"	8
5- (2- 1 1111111)	"	5
71111	CHON	2
"	"	3
"	"	4
"	"	5
"	"	6
"	"	7
"	"	8
"	"	9
"	"	10
4- 1 1111111	"	4
4- 1 1111111	"	6
4- 1 1111111	"	5

A	B	n
3- 1 1111111	CHON	4
4- 1 1111111	"	5
4- 1 1111111	"	6
3- 1 1111111	"	7
4- 1 1111111	"	5
"	"	6
3- 1 1111111	"	4
4- 1 1111111	"	3
4- 1 1111111	"	5
2- 1 1111111	"	8
2- (5- 1 1111111)	"	4
2- (5- 1 1111111)	"	5
2- 1 1111111	"	7
1- 1 1111111	"	5
2- (5- 1 1111111)	"	5
5- 1 1111111	"	8
5- (2- 1 1111111)	"	5

A	B	n
5- (2- 1 1111111)	CHON	6
5- (2- 1 1111111)	"	5
71111	O	2
71111	"	3
"	"	5
"	"	8
"	"	9
4- 1 1111111	"	5
2- 1 1111111	"	4
3- 1 1111111	"	7
4- 1 1111111	"	6
3- 1 1111111	"	3
2- 1 1111111	"	5
4- 1 1111111	"	6
4- (2- 1 1111111)	"	5
5- (2- 1 1111111)	"	3
"	"	8

A	B	n
71111	CH ₂	2
4- 1 1111111	"	4
"	"	6
4- 1 1111111	"	5
4- 1 1111111	"	9
2- 1 1111111	"	8
2- (5- 1 1111111)	"	4
2- 1 1111111	"	4
2- (5- 1 1111111)	"	7
1- 1 1111111	"	4
1- (5- 1 1111111)	"	5
2- (1- 1 1111111)	"	4
1- (2- 1 1111111)	"	6
"	"	2
1- (2- 1 1111111)	"	4
1- 1 1111111	"	4
"	"	7
"	"	9
"	"	10

つぎに、本発明化合物について実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実施例1

7-(4-ジメチルアミノフェニル)
-7-オキソヘプタノヒドロキナム酸
エタノール20ml中にヒドロキシアミン塩酸塩0.3gを懸濁し、室温で3~5℃にて激しく攪拌しながらナトリウムメタレート0.48gを加えた。1時間攪拌後、7-(4-ジメチルアミノフェニル)-7-オキソヘプタノヒドロキナム酸エタノール0.43gを加えて室温にて2時間攪拌した。つぎにエタノールを大部分留去してから酢酸エタノールをそれぞれ30mlづつ加えて激しく攪拌した。有機層を留去し水層を蒸発器でpH4~4.5に調整すると白濁した。白濁した液に酢酸エタノール50mlを加えて激しく攪拌した。有機層を蒸発器でナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し乾燥して褐色の粘性液体150mgを得た。

NMR (CDCl₃) : δ

1.30 (m, 6H), 2.20 (t, 2H),
2.97 (t, 2H), 2.69 (m, 6H),
7.05, 7.30 (dd, 4H),
7.65 (broad s, 2H)

IR (neat) : 3220, 1655 cm⁻¹

Mass : m/z 270 (M⁺)

実施例1と同様にして、実施例2~16のヒドロキナム酸塩を得た。

実施例2

7-フェニル-7-オキソヘプタノ
ヒドロキナム酸

褐色粘性液体

IR (neat) : 1605, 1645 cm⁻¹

Mass : m/z 235 (M⁺)

175 (M⁺-CONH₂)

実施例3

6-(4-クロロフェニル)-6-
ヒドロキソヘキサノヒドロキナム酸

白色結晶, mp 118~119℃

NMR (DMSO-d₆) : δ

1.30 (m, 6H), 1.83 (t, 2H),
3.31 (broad s, 2H), 4.40 (t, 1H),
7.29 (s, 4H)

IR (KBr disk) : 3350, 1655 cm⁻¹

実施例4

5-フェニル-5-ヒドロキソ
フェニルバレロヒドロキナム酸

白色結晶, mp 57~59℃

NMR (DMSO-d₆) : δ

1.45 (m, 4H), 3.20 (broad s, 2H),
4.40 (t, 1H), 7.20 (s, 5H)

IR (KBr disk) : 3450, 2030, 1615 cm⁻¹

Mass : m/z 209 (M⁺)

実施例5

6-フェニル-6-ヒドロキソ
ヘキサノヒドロキナム酸

褐色粘性液体

NMR (DMSO-d₆) : δ

1.47 (m, 6H), 1.85 (t, 2H)

3.42 (broad s, 2H)

4.30 (t, 1H), 7.10 (s, 5H)

IR (neat) : 3250, 1640 cm⁻¹

Mass : m/z 223 (M⁺)

実施例6

7-フェニル-6-ヒドロキソ
ヘプタノヒドロキナム酸

白色結晶, mp 95~96℃

NMR (CDCl₃) : δ

1.40~1.95 (m, 8H), 2.24 (t, 2H)

4.70 (t, 1H), 7.40 (s, 5H)

IR (KBr disk) : 3200, 1625 cm⁻¹

Mass : m/z 237 (M⁺)

実施例7

8-フェニル-8-ヒドロキソ
オクタノヒドロキナム酸

白色結晶, mp 66~67℃

NMR (DMSO-d₆) : δ

1.30 (m, 10H), 2.05 (t, 2H)

4.55 (t, 1H), 7.25 (s, 5H)

IR (KBr disk) : 3240, 1682 cm^{-1} Mass : m/z 251 (H^+)実施例910-フェニル-10-ヒドロキシ
デカノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.27 (m, 12H) 2.0 (t, 2H)

4.52 (t, 2H) 7.26 (m, 5H)

IR (neat) : 3245, 1643 cm^{-1} Mass : m/z 279 (H^+)実施例10

7-(4-メトキシフェニル)-7

-ヒドロキシヘプタノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (CDCl₃) : δ

1.37 (m, 8H) 3.73 (m, 3H)

4.52 (t, 1H) 6.80, 7.23 (dd 4H)

IR (neat) : 3450, 1645 cm^{-1} Mass : m/z 253 (H^+)実施例10

7-(4-メチルフェニル)-7

-ヒドロキシヘプタノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.46 (m, 6H) 2.63 (m, 5H)

4.87 (t, 1H) 7.20 (broad m, 4H)

IR (neat) : 3200, 1640 cm^{-1} Mass : m/z 293 (H^+)実施例11

6-(3-メトキシフェニル)-6

-ヒドロキシヘキサノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (DMSO- d_6) : δ

3.75 (m, 3H) 4.78 (broad m, 2H)

6.53 ~ 7.20 (m, 4H)

IR (neat) : 3340, 1650 cm^{-1} Mass : m/z 253 (H^+) (H^+ -110)実施例12

7-(5-メチルフェニル)-7

-ヒドロキシヘプタノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.2 (m, 6H) 1.90 (t, 2H)

3.45 (m, 2H) 7.30 (m, 2H)

IR (neat) : 3300, 1640 cm^{-1} Mass : m/z 257 (H^+)実施例13

6-フェノキシヘキサノヒドロキサン酸

白色結晶 mp 69 ~ 70.5℃

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.56 (m, 6H) 2.0 (t, 2H)

3.40 (m, 1H) 3.94 (t, 2H)

6.95 ~ 7.31 (m, 5H)

IR (KBr disk) : 3150, 1650, 1241 cm^{-1} Mass : m/z 223 (H^+)実施例14

4-クロロフェニルヘキサノ

ヒドロキサン酸

淡黄色結晶油

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.32 (m, 6H) 1.90 (t, 2H)

2.50 (m, 2H) 7.20 (m, 4H)

IR (neat) : 1645 cm^{-1} Mass : m/z 241 (H^+)実施例15

4-(2-メチル-5-ニトロイミダ

ゾール) プチロヒドロキサン酸

白色結晶 mp 104.5 ~ 106℃

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.97 (m, 2H) 2.22 (m, 3H)

3.17 (broad m, 1H) 3.76 (t, 2H)

8.15 (m, 1H) 8.59 (broad m, 1H)

IR (KBr disk) : 3210, 1640, 1540 cm^{-1}

実施例 16

6-(2-メチル-5-ニトロ(1,3-ジ
ゾリル)ヘキサノヒプロキサン酸

赤褐色油

NMR (DMSO- d_6) : δ

2.23 (s, 3H) 2.22 (t, 2H)

3.03 (t, 2H) 7.10 (s, 1H)

8.10 (broad s, 1H)

IR (KBr disk) : 1620 cm^{-1}

Mass : m/z 256 (H^+)

特許出願人 日産化学工業株式会社